

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
30 octobre 2003 (30.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/089411 A1(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 211/26, A61K 31/445, A61P 25/00(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR03/01232

(22) Date de dépôt international : 17 avril 2003 (17.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

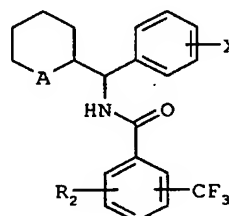
(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/04916 19 avril 2002 (19.04.2002) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
DARGAZANLI, Gihad [FR/FR]; 47, boulevard dela Vanne, F-94230 Cachan (FR). ESTENNE-BOUHTOU,  
Geneviève [FR/FR]; 18, rue des Jardins, F-94550  
Chevilly-Larue (FR). MAGAT, Pascale [FR/FR];  
34, avenue Mazarin, F-94380 Chilly-Mazarin (FR).  
MARABOUT, Benoit [FR/FR]; 45bis, rue de Versailles,  
F-91300 Massy (FR). MEDAISKO, Florence [FR/FR];  
28, avenue Ronsard, F-94100 Saint Maur des Fosses (FR).  
ROGER, Pierre [FR/FR]; 6, rue Paul-Valéry, F-78180  
Montigny-le-Bretonneux (FR). SEVRIN, Mireille  
[BE/FR]; 3, rue Francis de Pressensé, F-75014 Paris (FR).  
VERONIQUE, Corinne [FR/FR]; 5, rue du Capricorne,  
F-92160 Antony (FR).(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo,  
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF N-[PHENYL(PIPERIDIN-2-YL)METHYL]BENZAMIDE, THE PREPARATION METHOD  
THEREOF AND APPLICATION OF SAME IN THERAPEUTICS(54) Titre : DERIVES DE N-[PHENYL(PIPERIDIN-2-YL)METHYL] BENZAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLI-  
CATION EN THERAPEUTIQUE

(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having general formula (I), wherein - A denotes: a group with formula N-R<sub>1</sub> in which R<sub>1</sub> denotes a hydrogen atom, an alkyl group, a cycloalkyl group, a phenylalkyl group, an alkenyl group or an alkynyl group; or a group with formula N<sup>+</sup> (O<sup>-</sup>) R<sub>1</sub> in which R<sub>1</sub> is as defined above; or a group with formula N<sup>+</sup> (R') R<sub>1</sub> in which R' denotes an alkyl group and R<sub>1</sub> is as defined above. X denotes a hydrogen atom or one or more substituents selected from the halogen atoms and the trifluoromethyl, alkyl and alkoxy groups. - R<sub>2</sub> denotes a hydrogen atom, one or more substituents selected from the halogen atoms and the trifluoromethyl, alkyl, alkoxy, amino groups with formula NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> in which R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> each denote a hydrogen atom or an alkyl group or, together with the nitrogen atom bearing same, form a pyrrolidine, piperidine or morpholine ring, or an optionally substituted phenyl group. The invention is suitable for use in therapeutics.

(57) Abrégé : Composés de formule générale (I) dans laquelle A représente soit un groupe de formule N-R<sub>1</sub> dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle, un groupe phénylalkyle, un groupe alcényle ou un groupe alcynyle, soit un groupe de formule N<sup>+</sup> (O<sup>-</sup>) R<sub>1</sub> dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini ci-dessus, soit encore un groupe de formule N<sup>+</sup> (R') R<sub>1</sub> dans laquelle R' représente un groupe alkyle et R<sub>1</sub> est tel que défini ci-dessus, X représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes trifluorométhyle, alkyle et alcoxy, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes trifluorométhyle, alkyles, alcoxy, amino de formule NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentant chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, soit un groupe phényle éventuellement substitué. Application en thérapeutique.



HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

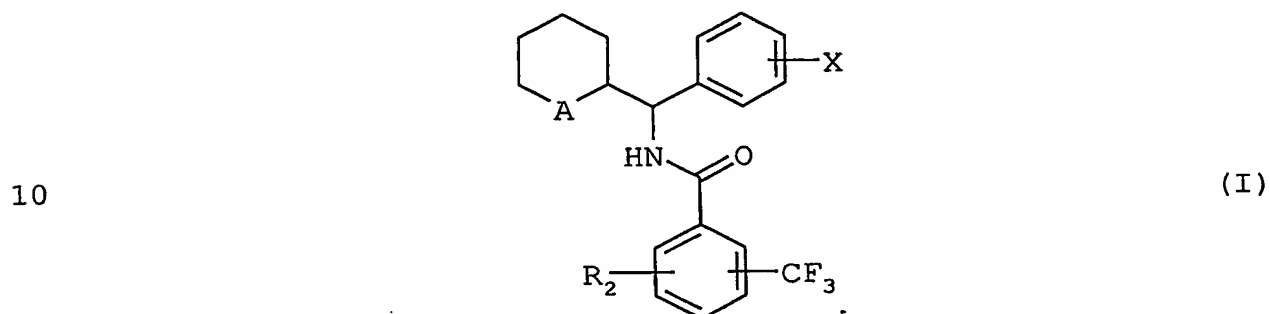
- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

Dérivés de *N*-[phényl(pipéridin-2-yl)méthyl]benzamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale

5 (I)



dans laquelle A représente

- 15 soit un groupe de formule générale  $N-R_1$  dans laquelle  $R_1$  représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe  $(C_1-C_7)$ alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, soit un groupe  $(C_4-C_7)$ cycloalkyle, soit un groupe  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl-
- 20  $(C_1-C_3)$ alkyle, soit un groupe phényl $(C_1-C_3)$ alkyle éventuellement substitué par un ou deux groupes hydroxy ou méthoxy, soit un groupe  $(C_2-C_4)$ alcényle, soit un groupe  $(C_2-C_4)$ alcynyle,
- soit un groupe de formule générale  $N^+(O^-)R_1$  dans laquelle  $R_1$
- 25 est tel que défini ci-dessus,
- soit encore un groupe de formule générale  $N^+(R')R_1$  dans laquelle  $R'$  représente un groupe  $(C_1-C_7)$ alkyle linéaire ou ramifié et  $R_1$  est tel que défini ci-dessus,
- $X$  représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs
- 30 substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes trifluorométhyle,  $(C_1-C_4)$ alkyle linéaire ou ramifié et  $(C_1-C_4)$ alcoxy,
- $R_2$  représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes
- 35 et les groupes trifluorométhyle,  $(C_1-C_4)$ alkyles,  $(C_1-C_4)$ alcoxy, amino de formule générale  $NR_3R_4$  dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle

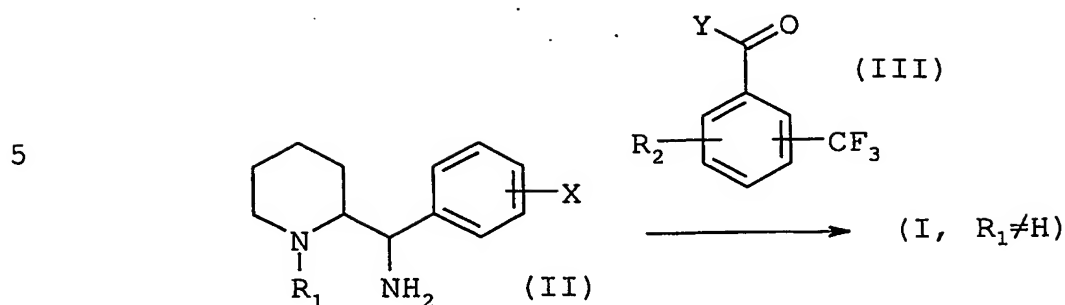
pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome ou un groupe tels que définis pour le symbole X ci-dessus.

- 5 Les composés de formule générale (I) peuvent exister sous forme du racémate thréo (1R,2R ; 1S,2S) ou sous forme d'énantiomères (1R,2R) ou (1S,2S) ; ils peuvent exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.
- 10 Des composés de structure analogue à celle des composés de l'invention sont décrits dans le brevet US-5254569 comme analgésiques, diurétiques, anticonvulsivants, anesthésiques, sédatifs, cérébroprotecteurs, par un, mécanisme d'action sur les récepteurs opiacés. D'autres
- 15 composés de structure analogue sont décrits dans la demande de brevet EP-0499995 comme antagonistes 5-HT<sub>3</sub> utiles dans le traitement des désordres psychotiques, des maladies neurologiques, des symptômes gastriques, des nausées et des vomissements.
- 20 Les composés de l'invention présentent une activité particulière comme inhibiteurs spécifiques des transporteurs de la glycine glyt1 et/ou glyt2.
- 25 Les composés préférés comme inhibiteurs du transporteur glyt1 sont de configuration (1S,2S) avec R<sub>2</sub> représentant un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes trifluorométhyle, alors que les composés préférés comme inhibiteurs du transporteur glyt2 sont de configuration (1R,2R) avec R<sub>2</sub>
- 30 représentant un atome d'halogène et un groupe amino de formule générale NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle A représente un groupe de formule générale N-R<sub>1</sub>, où R<sub>1</sub> est

35 différent d'un atome d'hydrogène peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 1 qui suit.

Schéma 1

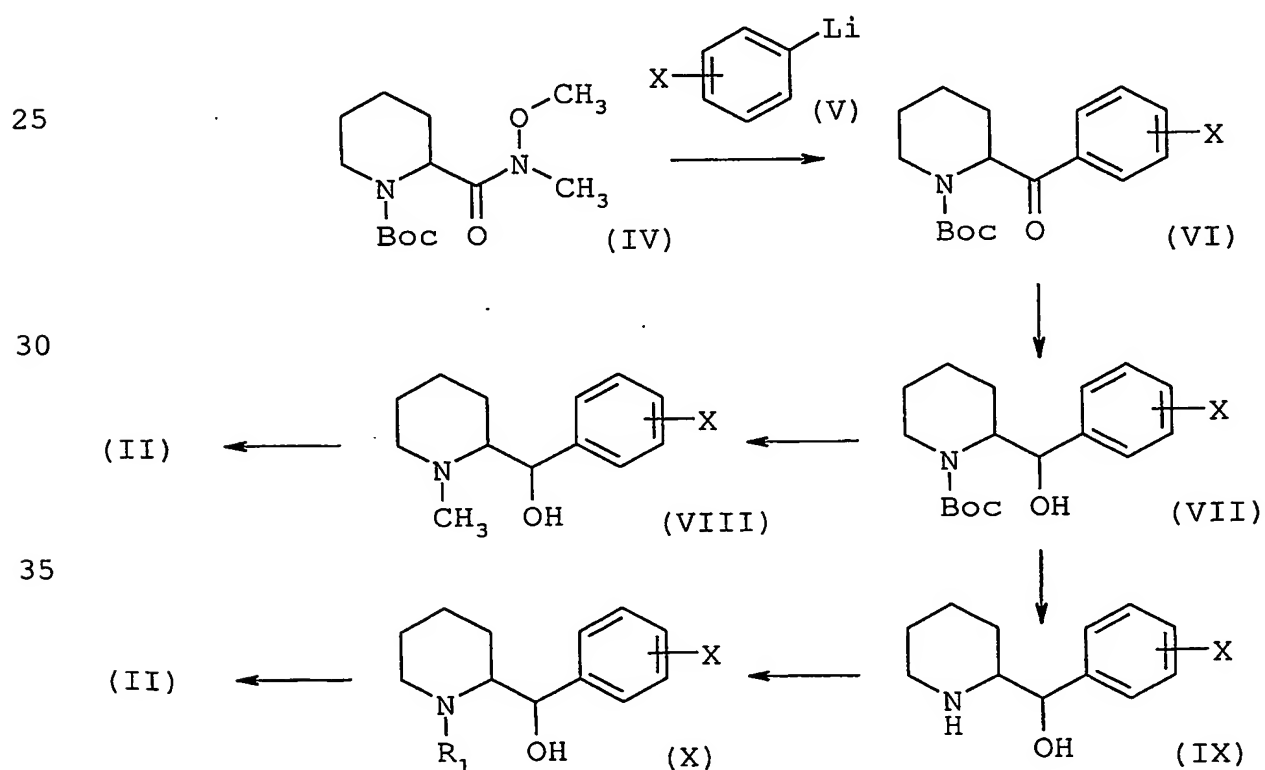


- 10 On effectue un couplage d'une diamine de formule générale (II), dans laquelle  $R_1$  et  $X$  sont tels que définis ci-dessus (avec  $R_1$  différent d'un atome d'hydrogène) avec un acide activé ou un chlorure d'acide de formule générale (III) dans laquelle  $Y$  représente un groupe nucléofuge, tel qu'un
- 15 un atome d'halogène et  $R_2$  est tel que défini ci-dessus, en utilisant les méthodes connues de l'homme du métier.

La diamine de formule générale (II) peut être préparée par un procédé illustré par le schéma 2 qui suit.

20

Schéma 2



On fait réagir l'amide de Weinreb de formule (IV) avec le dérivé de phényllithium de formule générale (V), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique, entre -30°C et la

5 température ambiante ; on obtient une cétone de formule générale (VI) que l'on réduit en alcool de configuration thréo de formule générale (VII) par un agent réducteur tel que le K-Selectride® ou le L-Selectride® (tri-

10 sec-butylborohydrure de potassium ou de lithium), dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane, entre -78°C et la température ambiante. Le carbamate de formule générale (VII) peut ensuite être réduit en N-méthylaminoalcool thréo de formule générale (VIII) par action d'un hydrure mixte

15 tel que l'hydrure double d'aluminium et de lithium, dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane, entre la température ambiante et la température de reflux. On transforme ensuite l'alcool thréo de formule générale (VIII) en intermédiaire thréo de formule générale (II) où  $R_1$  représente un groupe méthyle en deux étapes : on

20 transforme d'abord la fonction alcool en groupe nucléofuge, par exemple un groupe méthanesulfonate par action du chlorure de méthylsulfonyle, dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane, et en présence d'une base telle que la triéthylamine, entre 0°C et la température ambiante, puis

25 on fait réagir le groupe nucléofuge avec de l'ammoniac liquéfié à -50°C, dans un alcool tel que l'éthanol, dans un milieu clos tel qu'un autoclave, entre -50°C et la température ambiante.

On peut également déprotéger le carbamate de formule

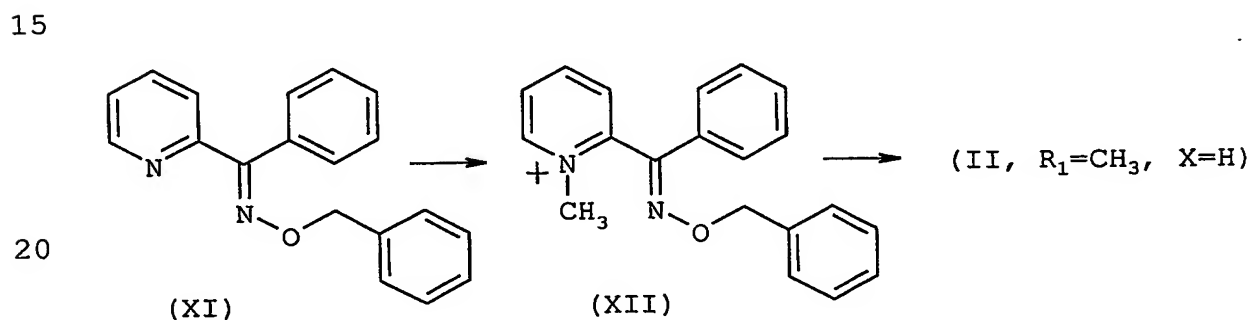
30 générale (VII) au moyen d'une base forte telle que la potasse aqueuse, dans un alcool tel que le méthanol pour obtenir l'aminoalcool thréo de formule générale (IX), procéder ensuite à une N-alkylation au moyen d'un dérivé halogéné de formule  $R_1Z$ , dans laquelle  $R_1$  est tel que défini

35 ci-dessus, mais différent d'un atome d'hydrogène, et Z représente un atome d'halogène, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, dans un solvant polaire tel que le N,N-diméthylformamide, entre la température ambiante et 100°C. On traite ensuite l'alcool

de formule générale (X) ainsi obtenu comme décrit à propos de l'alcool de formule générale (VIII).

Une autre variante de procédé, illustrée par le schéma 3 qui suit, peut être utilisée dans le cas où  $R_1$  représente un groupe méthyle et X représente un atome d'hydrogène. On quaternarise la pyridineoxime de formule (XI), par exemple par action du trifluorométhanesulfonate de méthyle, dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique à température ambiante. On soumet ensuite le sel de pyridinium ainsi obtenu, de formule (XII) à une hydrogénation sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un

Schéma 3

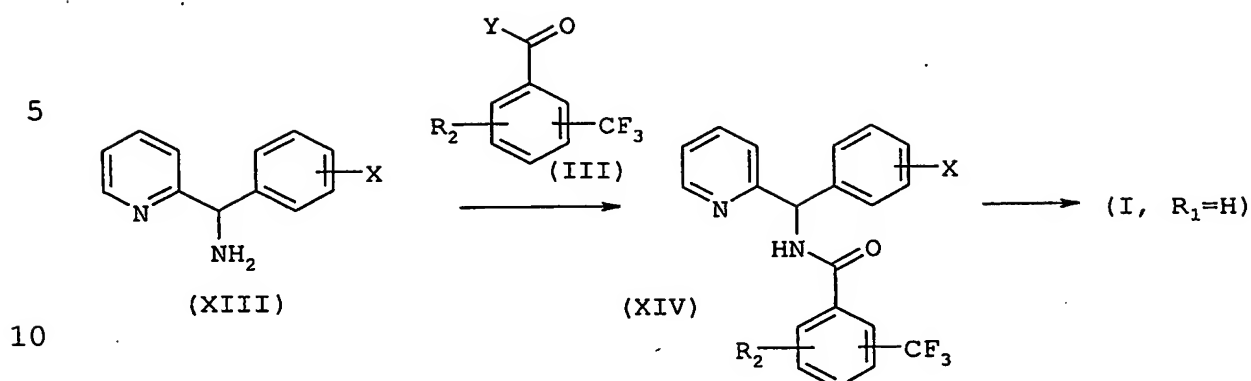


catalyseur tel que l'oxyde de platine, dans un mélange d'alcool et d'acide aqueux tel que l'éthanol et l'acide chlorhydrique 1N. On obtient la diamine de formule générale (II) où  $R_1$  représente un groupe méthyle et X représente un atome d'hydrogène sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères thréo/érythro 9/1. On peut la salifier, par exemple avec de l'acide oxalique, puis purifier par

30 recristallisation de l'oxalate formé dans un mélange d'alcool et d'un solvant étheré tel que le méthanol et l'éther diéthylique, pour obtenir le diastéréoisomère thréo (1R,2R ; 1S,2S) pur.

35 Les composés de formule générale (I) dans laquelle A représente un groupe de formule générale  $NR_1$  où  $R_1$  représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 4 qui suit.

## Schéma 4



A partir de l'amine de formule générale (XIII), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, on effectue un couplage avec un acide activé ou un chlorure d'acide, tel que décrit ci-dessus, de formule générale (III), selon des méthodes connues de l'homme du métier, pour obtenir le composé de formule générale (XIV). Finalement on effectue une hydrogénation de ce dernier, par exemple par l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le platine à 5% sur charbon, dans un solvant acide tel que l'acide acétique glacial, pour finalement obtenir un composé de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène.

25 Une autre méthode consiste, suivant le schéma 2, à utiliser un composé de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  représente soit un groupe phénylméthyle éventuellement substitué, et à déprotéger l'azote du cycle pipéridine, par exemple par un agent oxydant ou par un acide de Lewis tel que le tribromure de bore, ou par hydrogénolyse, soit un groupe alcényle, de préférence un groupe allyle, suivie d'une déprotection par un complexe de  $Pd^0$ , pour obtenir un composé de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène.

35

Les composés de formule générale (I) dans laquelle A représente un groupe de formule générale  $N^+(O^-)R_1$  peuvent être préparés à partir des composés de formule générale (I) dans laquelle A représente un groupe de formule générale



N-R<sub>1</sub>, dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que décrit ci-dessus, par réaction avec un agent oxydant, par exemple l'acide 3-chloroperbenzoïque, dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 0°C et l'ambiante.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle A représente un groupe de formule générale N<sup>+</sup>(R')R<sub>1</sub>, peuvent être préparés à partir de composés de formule générale (I) dans laquelle A représente un groupe de formule générale N-R<sub>1</sub>, par réaction avec un halogénure d'alkyle de formule générale R'-Z, dans laquelle R' est tel que défini ci-dessus et Z représente un atome d'halogène, dans un solvant polaire tel que l'acétonitrile, à une température comprise entre l'ambiante et 100°C.

Par ailleurs, les composés chiraux de formule générale (I) correspondant aux énantiomères (1R,2R) ou (1S,2S) du diastéréoisomère thréo peuvent être également obtenus par séparation des composés racémiques par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) sur colonne chirale, ou par dédoublement de l'amine racémique de formule générale (II) avec utilisation d'un acide chiral, tel que l'acide tartrique, l'acide camphorsulfonique, l'acide dibenzoyltartrique, la N-acétylleucine, par la recristallisation fractionnée et préférentielle d'un sel diastéréoisimérique dans un solvant de type alcool, soit par synthèse énantiosélective selon le schéma 2, avec utilisation d'un amide de Weinreb chiral de formule générale (IV).

L'amide de Weinreb de formule (IV) racémique ou chiral peut être préparé selon une méthode analogue à celle décrite dans *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, (2000), 979-988 et *J. Med. Chem.*, **41**, (1998), 591-601. Le composé phényllithié de formule générale (V) où X représente un atome d'hydrogène est disponible dans le commerce. Ses dérivés substitués peuvent être préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans *Tetra. Lett.*, **57**, 33, (1996), 5905-5908. La

selon une méthode analogue à celle décrite dans la demande de brevet EP-0366006. L'amine de formule générale (IX) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène peut être préparée en série chirale selon une méthode décrite dans le  
5 brevet US-2928835. Enfin, l'amine de formule générale (XIII) peut être préparée selon une méthode analogue à celle décrite dans *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, **12**, (1984), 4893-4906 et *Synthesis*, (1976), 593-595.

10 Les acides et chlorures d'acides de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce, sauf dans le cas de l'acide 4-amino-3-chloro-5-trifluorométhylbenzoïque. On peut préparer ce dernier par chloration de l'acide 4-amino-5-trifluorométhylbenzoïque avec le chlorure de sulfuryle  
15 dans un solvant chloré tel que le chloroforme, selon une méthode analogue à celle décrite dans *Arzneim. Forsch.*, **34**, **11a**, (1984), 1668-1679.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de  
20 quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. et la CLHP sur colonne chirale confirment les structures et les puretés énantiométriques des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des  
25 exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "\_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne  
30 doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°33).

Chlorhydrate de thréo-2-chloro-N-[(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

35

1.1. 2-benzoylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyl-éthyle.

Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 8,0 g (29,4 mmol) de 2-(N-méthoxy-N-méthylcar-

bamoyl)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 100 ml d'éther diéthylique anhydre, on refroidit le milieu à -25°C, on ajoute, goutte à goutte, 16 ml (29,4 mmoles) d'une solution 1,8M de phényllithium dans un mélange 70/30  
5 de cyclohexane et d'éther diéthylique et on maintient l'agitation pendant 2 h.

Après hydrolyse avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium on sépare la phase aqueuse, on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur  
10 sulfate de sodium, on la filtre et on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.  
On obtient 2 g de solide blanc.

15

1.2. thréo-[hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 2,0 g (6,9 mmoles) de 2-benzoylpipéridine-  
20 1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 30 ml d'éther diéthylique anhydre, on refroidit la solution à -78°C, on ajoute, goutte à goutte, 20,7 ml (20,7 mmoles) d'une solution 1M de tri-sec-butylborohydrure de lithium dans l'éther diéthylique et on maintient l'agitation pendant  
25 3 h.

On hydrolyse le mélange avec 16 ml d'eau et 16 ml d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène, et on laisse le mélange revenir à température ambiante en l'agitant pendant 2 h.

30 On le dilue avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse, et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par  
35 chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.  
On obtient 2,0 g de produit huileux.

## 1.3. thréo-phényl(pipéridin-2-yl)méthanol.

Dans un ballon de 250 ml on place une solution de 2,0 g (6,9 mmoles) de thréo-[hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 40 ml de méthanol, on ajoute une solution aqueuse de potasse préparée à partir de 2 g de potasse en pastilles et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h.

On refroidit le mélange, on évapore le solvant sous pression réduite, on ajoute de l'eau et on extrait le mélange plusieurs fois avec du dichlorométhane. après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite on obtient 1 g de solide blanc. Point de fusion : 172-174°C.

## 1.4. thréo-(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthanol.

Dans un ballon de 100 ml on place une solution de 1 g (5,2 mmoles) de thréo-phényl(pipéridin-2-yl)méthanol dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre, on ajoute 0,39 ml (5,2 mmoles) de bromoéthane et 0,8 g (5,8 mmoles) de carbonate de potassium, et on chauffe le mélange à 80°C pendant 2 h. On le refroidit à température ambiante, on l'hydrolyse par addition d'eau et on l'extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies avec de l'eau puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,8 g de composé huileux.

## 1.5. thréo-(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine.

Dans un ballon de 100 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 0,8 g (3,65 mmoles) de thréo-(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthanol et 0,48 ml (3,65 mmoles) de triéthylamine dans 20 ml de dichlorométhane anhydre, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute 0,28 ml (3,63 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle et on laisse le mélange revenir lentement à température ambiante pendant 2 h et on le

concentre sous pression réduite.

Dans un autoclave muni d'une agitation magnétique et refroidi à  $-50^{\circ}\text{C}$  on introduit de l'ammoniac liquéfié et on ajoute le méthanesulfonate préalablement préparé en solution dans 10 ml d'éthanol absolu, on ferme l'autoclave et on maintient l'agitation pendant 48 h.

On transvase le mélange dans un ballon, on le concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,3 g de composé huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.6. Chlorhydrate de thréo-2-chloro-N-[(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

Dans un ballon de 50 ml 0,3 g (1,37 mmole) d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque, 0,26 g (1,37 mmole) de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide, 0,19 g (1,37 mmole) de 1-hydroxybenzotriazole en solution dans 10 ml de dichlorométhane et on agite le mélange à température ambiante pendant 30 min.

On ajoute 0,3 g (1,37 mmole) de thréo-(1-éthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine en solution dans quelques ml de dichlorométhane et on poursuit l'agitation pendant 5 h.

On hydrolyse le mélange avec de l'eau, on l'extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane. Après lavage des phases organiques avec de l'eau puis avec une solution aqueuse de soude 1N, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,25 g de produit huileux.

On dissout ce dernier dans quelques ml de propan-2-ol, on ajoute 5,9 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol, et on concentre le mélange sous pression réduite afin de réduire le volume du solvant. Après trituration on isole finalement 0,15 g de chlorhydrate sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 230-232°C.

Exemple 2 (Composé N°18).

Chlorhydrate de 2-chloro-N-[(1S)-[(2S)-1-méthylpipéridin-  
5 2-yl]phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

2.1. (2S)-2-benzoylpipéridine-1-carboxylate de  
1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon de 500 ml, sous atmosphère d'azote, on  
10 introduit 11,8 g (43,3 mmol) de (2S)-2-(N-méthoxy-  
N-méthylcarbamoyl)pipéridine-1-carboxylate de  
1,1-diméthyléthyle dans 100 ml d'éther diéthylique anhydre,  
on refroidit le milieu à -23°C, on ajoute, goutte à goutte,  
21,6 ml (43,2 mmol) d'une solution 1,8M de phényllithium  
15 dans un mélange 70/30 de cyclohexane et d'éther diéthylique  
et on agite le mélange à température ambiante pendant 3 h.  
Après hydrolyse avec une solution aqueuse saturée de  
chlorure de sodium on sépare la phase aqueuse et on  
l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase  
20 organique sur sulfate de sodium, on la filtre, on la  
concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par  
chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec  
un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.  
On obtient 4,55 g de produit solide.  
25 Point de fusion : 123-125°C.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -25,4° (c=2,22 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ee=97,2%.

2.2. (1S)-2-[(2S)-hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-  
1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

30 Dans un ballon de 500 ml, sous atmosphère d'azote, on  
introduit 4,68 g (16,2 mmol) de (2S)-2-benzoylpipéridine-  
1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 170 ml de  
tétrahydrofurane anhydre, on refroidit la solution à -78°C,  
on ajoute, goutte à goutte, 48,5 ml (48,5 mmol) d'une  
35 solution 1M de L-Selectride® (tri-sec-butylborohydrure de  
lithium) dans le tétrahydrofurane, et on agite le mélange à  
température ambiante pendant 5 h.  
On l'hydrolyse à froid lentement avec 34 ml d'eau et 34 ml  
d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène, et on

laisse le mélange revenir à température ambiante en l'agitant pendant 2 h.

On le dilue avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse, on l'extraît avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies, séchage, séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On obtient 4,49 g d'une huile jaune pâle.  
 $[\alpha]_D^{25} = +63,75^\circ$  ( $c=0,8$  ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $ee=97,8\%$ .

2.3. (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanol.  
Dans un bicol de 200 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 2,96 g (78,1 mmoles) d'hydruure double d'aluminium et de lithium dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, on chauffe le mélange au reflux, on ajoute 4,49 g (15,4 mmoles) d'une solution de (1S)-2-[(2S)-hydroxy(phényl)-méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 35 ml de tétrahydrofurane et on maintient le mélange au reflux pendant 3,5 h.

On le refroidit, on l'hydrolyse lentement avec une solution 0,1M de tartrate double de potassium et de sodium et on laisse le mélange sous agitation pendant une nuit.

On le filtre et on rince le précipité avec du tétrahydrofurane, puis on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient 2,95 g d'un produit huileux incolore.

2.4. (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanamine.

Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 2,95 g (14,4 mmoles) de (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanol et 2 ml (14,4 mmoles) de triéthylamine dans 70 ml de dichlorométhane anhydre, on refroidit le milieu à  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute 1,1 ml (14,4 mmoles) de chlorure de méthane sulfonyle, on laisse le mélange revenir lentement à température ambiante pendant 2 h et on le concentre sous pression réduite.

Dans un autoclave muni d'une agitation magnétique et refroidi à -50°C on introduit de l'ammoniac liquéfié, on ajoute une solution du méthanesulfonate brut précédemment préparé en solution dans 30 ml d'éthanol absolu, on ferme l'autoclave et on maintient l'agitation pendant 48 h. On transvase le mélange dans un ballon et on isole l'amine sous forme de produit huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10 2.5. Chlorhydrate de 2-chloro-N-[(1S)-[(2S)-1-méthylpipéridin-2-yl]phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

En utilisant le mode opératoire décrit au point 1.6, à partir de 1 g (4,9 mmoles) d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque, 0,9 g (4,9 mmoles) de chlorhydrate de 15 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide, 0,66 g (4,6 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole et 1 g (4,9 mmoles) de (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanamine, on obtient, après purification par chromatographie sur 20 colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol, 0,45 g de produit sous forme de base.

On dissout ce dernier dans quelques ml de propan-2-ol, on ajoute 10,9 ml d'une solution 1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et on concentre le mélange sous pression 25 réduite pour diminuer le volume de solvant.

Après trituration on isole finalement 0,37 g de chlorhydrate sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 230-232°C.

30  $[\alpha]_D^{25} = +70,3^\circ$  (c=0,825 ; CH<sub>3</sub>OH) ee>99%.

Exemple 3 (Composé N°24).

Chlorhydrate de thréo-4-amino-3-chloro-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]-5-trifluorométhylbenzamide 1:1.

35

3.1. Trifluorométhanesulfonate de 2-(benzyloxyiminophénylméthyl)-1-méthylpyridinium.

A une suspension de 35 g (120 mmoles) de phényl(pyridin-2-yl)méthanone O-benzyloxime dans 200 ml d'éther



diéthylique on ajoute, goutte à goutte et à 0°C, 17,4 ml (120 mmoles) de trifluorométhane sulfonate de méthyle et on agite le mélange à température ambiante pendant 3 h.

On recueille le précipité formé par filtration et on le sèche sous pression réduite.

On obtient 49 g de produit qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

3.2. Ethanedioate de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)-phénylméthanamine 2:1.

Dans une fiole de Parr on place 14,8 g (31,89 mmoles) de trifluorométhane sulfonate de 2-(benzyloxyiminophénylméthyl)-1-méthylpyridinium et 0,74 g d'oxyde de platine dans 50 ml d'éthanol et 50 ml d'acide chlorhydrique 1N et on effectue une hydrogénation pendant 5 h.

On évapore l'éthanol sous pression réduite, on extrait le résidu avec du dichlorométhane, on sépare la phase aqueuse, on y ajoute une solution d'ammoniaque et on l'extrait avec du dichlorométhane. Après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 6,7 g de produit huileux comprenant 10% de diastéréoisomère érythro.

On prépare l'éthanedioate en dissolvant ces 6,7 g de base dans le méthanol, par action de deux équivalents d'acide éthanedioïque dissous dans le minimum de méthanol.

On purifie le sel obtenu par recristallisation dans un mélange de méthanol et d'éther diéthylique.

On isole finalement 4,7 g d'éthanedioate du diastéréoisomère thréo pur.

Point de fusion : 156-159°C.

3.3. Acide 4-amino-3-chloro-5-trifluorométhylbenzoïque.

Dans un ballon de 500 ml on place 7,8 g (40 mmoles) d'acide 4-amino-5-trifluorométhylbenzoïque dans 80 ml de chloroforme en présence de 9,97 ml (50 mmoles) de chlorure de sulfuryle et on agite le mélange au reflux pendant une nuit.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le

résidu avec de l'eau et de l'ammoniaque et on extrait le mélange avec du dichlorométhane. On acidifie la phase aqueuse, on recueille le précipité formé par filtration et on le sèche sous pression réduite.

5 On obtient 9 g de produit.

Point de fusion : 229-235°C.

#### 3.4. Chlorhydrate de thréo-4-amino-3-chloro-N-

10 [(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]-5-trifluoro-  
méthylbenzamide 1:1.

Dans un ballon de 100 ml on place 0,52 g (2,15 mmole)  
d'acide 4-amino-3-chloro-5-trifluorométhylbenzoïque, 0,37 g  
(1,96 mmole) de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)pro-  
15 pyl]-3-éthylcarbodiimide, 0,26 g (1,96 mmole) de  
1-hydroxybenzotriazole dans 5 ml de 1,2-dichloroéthane et  
on agite le mélange à température ambiante pendant 10 min.  
On ajoute 0,4 g (1,96 mmole) de thréo-(1-méthylpipéridin-  
2-yl)phénylméthanamine en solution dans 5 ml de  
1,2-dichloroéthane et on laisse le mélange sous agitation  
20 pendant 12 h.

On l'hydrolyse avec de l'eau, on ajoute de la potasse en  
pastilles jusqu'à obtenir un pH basique, et on extrait le  
mélange avec du dichlorométhane. On lave la phase organique  
à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre,  
25 on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie  
le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice  
en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de  
méthanol.

On isole 0,4 g de composé sous forme de base.

30 On le dissout dans quelques ml de propan-2-ol, on ajoute  
9,4 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le  
propan-2-ol et on évapore le solvant sous pression réduite.  
On collecte le résidu et on le sèche sous vide.

On obtient 0,285 g de produit solide.

35 Point de fusion : 270-272°C.

Exemple 4 (Composé N°25).

Chlorhydrate de 4-amino-3-chloro-N-[(1R)-[(2R)-1-méthylpipéridin-2-yl]phénylméthyl]-5-trifluorométhylbenzamide 1:1.

5

4.1. (1R)-[(2R)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanamine.

Dans un ballon de 4 l on introduit 80 g (390 mmoles) de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine en solution dans 300 ml de méthanol et 68 g (390 mmoles) de N-acétyl-D-leucine en solution dans 450 ml de méthanol. On concentre la solution sous pression réduite et on recristallise le résidu dans 1100 ml de propan-2-ol. On obtient 72 g de sels de (1R)-[(2R)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanamine.

On réitère trois fois la recristallisation et on obtient finalement 15 g de sel de (1R)-[(2R)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanamine.

Point de fusion : 171,5°C.

20  $[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$  (c=1 ; CH<sub>3</sub>OH) ee>99%.

4.2. Chlorhydrate de 4-amino-3-chloro-N-[(1R)-[(2R)-1-méthylpipéridin-2-yl]phénylméthyl]-5-trifluorométhylbenzamide 1:1.

25 En utilisant le mode opératoire décrit au point 3.4 ci-dessus, à partir de 1,04 g (4,37 mmoles) d'acide 4-amino-3-chloro-5-trifluorométhylbenzoïque, de 0,46 g (3,97 mmoles) de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide, de 0,53 g (3,97 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole et de 1,5 g (3,97 mmoles) de (1R)-[(2R)-méthylpipéridin-2-yl]phénylméthanamine, on obtient 1,12 g de produit sous forme de base.

On en prépare le chlorhydrate en ajoutant 28,2 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol à une solution de 1,12 g de base en solution dans quelques ml de propan-2-ol. On évapore le solvant sous pression réduite, on collecte le solide obtenu et on le sèche sous pression réduite.

On isole finalement 0,9 g de chlorhydrate sous forme d'un

solide blanc. Point de fusion : 175-185°C.

$[\alpha]_D^{25} = +18,4^\circ$  (c=0,091 ; CH<sub>3</sub>OH) ee=97,8%.

Exemple 5 (Composé N°36).

- 5 Chlorhydrate de thréo-2-chloro-N-[phényl(pipéridin-2-yl)-méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

5.1. 2-chloro-N-[phényl(pyridin-2-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.

- 10 Dans un ballon de 250 ml on place 1,61 g (7,16 mmol) d'acide 2-chloro-3-trifluorométhylbenzoïque, 1,4 g (7,28 mmol) de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide, 0,218 g (1,79 mmol) de 4-diméthylamino-pyridine en solution dans 60 ml de dichlorométhane, on  
15 agite le mélange pendant 15 min, on ajoute 1,1 g (5,97 mmol) de phényl(pyridin-2-yl)méthanamine en solution dans 60 ml de dichlorométhane et on agite le mélange à température ambiante pendant 24 h.

- On l'hydrolyse en ajoutant de l'eau, on ajoute une solution  
20 de soude aqueuse à 35%, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur  
25 colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol et on isole finalement 1,34 g de produit sous forme d'huile jaune qui cristallise, et qu'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

- 30 5.2. Chlorhydrate de thréo-2-chloro-N-[phényl(pipéridin-2-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide 1:1.

- Dans une fiole de Parr on place une solution de 4,17 g (10 mmol) de 2-chloro-N-[phényl(pyridin-2-yl)méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide dans 43 ml d'acide acétique  
35 glacial, on ajoute 0,1 g de charbon palladié à 5% et on effectue une hydrogénation sous 0,35 Mpa à 50°C pendant 3 h.

Après retour à la température ambiante on élimine le catalyseur par filtration, on concentre le filtrat sous

pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on ajoute de la soude concentrée et on extrait le mélange plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par deux chromatographies successives sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 100/0 à 95/5 de dichlorométhane et de méthanol, pour séparer le produit de départ qui n'a pas réagi.

On isole 0,8 g du diastéréoisomère thréo (moins polaire). On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques ml de propan-2-ol et en y ajoutant 20 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol. On évapore partiellement le solvant sous pression réduite, on obtient un solide blanc par trituration, on le collecte par filtration et on le sèche sous pression réduite.

On obtient finalement 0,6 g de chlorhydrate.

Point de fusion : 234-235°C.

Exemple 6 (Composé N°37).

Chlorhydrate de 2-chloro-N-[(S)-phényl-[(2S)-pipéridin-2-yl]méthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide 1:1.

Dans un bicol de 500 ml muni d'une agitation magnétique, d'une circulation d'argon et d'un réfrigérant, on introduit 8,36 g (3 eq.) d'acide 1,3-diméthylbarbiturique en solution dans 100 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute 0,2 g (0,01 eq.) de palladium tétrakistriphénylphosphine et on chauffe le milieu réactionnel à 35°C.

On ajoute une solution de 7,8 g (19,18 mmoles) de N-[(S)-[(2S)-1-allylpipéridin-2-yl](phényl)méthyl]-2-chloro-3-((trifluorométhyl)benzamide (obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 1), et on suit l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince. On ajoute 100 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on décante et on extrait la phase aqueuse deux fois avec 100 ml de dichlorométhane, on

lave les phases organiques réunies avec 100 ml d'eau puis 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

- 5 On obtient 10,15 g de solide beige que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane contenant 0,4% d'une solution d'ammoniac à 33%.

On isole 4,8 g de solide blanchâtre. On dissout ce dernier  
10 dans 50 ml de propan-2-ol et on ajoute 125 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et on concentre le mélange sous pression réduite pour diminuer le volume de solvant.

Après trituration on isole 4,33 g de chlorhydrate sous forme  
15 de cristaux blancs.

Point de fusion : 223-225°C.

$[\alpha]_D^{25} = +80,7^\circ$  (c=0,5 ; CH<sub>3</sub>OH) ee>98%.

Exemple 7 (Composés N°69 et 70).

- 20 2-Chloro-N-[[1-méthyl-1-oxido-pipéridin-2-yl](phényl)-méthyl]-3-trifluorométhylbenzamide.

Dans un ballon de 50 ml muni d'une agitation magnétique, on introduit 0,54 g (1,3 mmole) de

- 25 *thréo*-2-chloro-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide dans 20 ml de dichlorométhane anhydre à 0°C, on ajoute une solution de 0,28 g (1,2 eq.) d'acide 3-chloroperbenzoïque dans 5 ml de dichlorométhane et on laisse revenir à température ambiante sous agitation  
30 pendant 12 h.

On ajoute 30 ml d'eau, on décante et on extrait la phase aqueuse deux fois avec 30 ml de dichlorométhane, on lave les phases réunies avec 100 ml d'eau puis 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique  
35 sur sulfate de sodium, et on élimine les solvants sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de 90/10 de dichlorométhane et de méthanol en 40 min.

On isole 0,15 g du premier isomère N-oxyde (Point de

fusion : 100-102°C) et 0,03 g du second isomère N-oxyde  
(Point de fusion : 126-128°C).

Exemple 8 (Composé N°71).

- 5 Iodure de (2S)-2[(1S)-[[2-chloro-3-(trifluorométhyl)-  
benzoyl]amino](phényl)méthyl]-1,1-diméthylpipéridinium.

Dans un bicol de 50 ml muni d'une agitation magnétique,  
d'une circulation d'argon et d'un réfrigérant, on introduit  
10 0,15 g (0,36 mmole) de 2-chloro-N-[(1S)-[(2S)-1-méthylpipé-  
ridin-2-yl]phénylméthyl]-3-trifluorométhylbenzamide en  
solution dans 20 ml d'acétonitrile, on ajoute 0,5 ml  
d'iodométhane et on chauffe à 80°C pendant 2 h.

On concentre de moitié le milieu réactionnel, le sel  
15 d'ammonium précipite, on le filtre et on le sèche sous  
pression réduite.

On isole 0,17 g de solide jaune.

Point de fusion : 121-123°C.

- 20 Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques de  
quelques composés de l'invention.

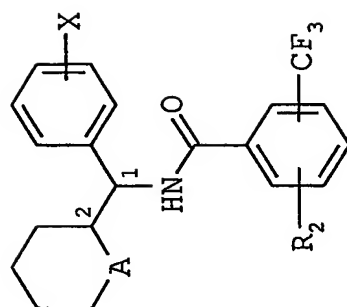
Dans la colonne "A",  $\text{cC}_3\text{H}_5$  désigne un groupe cyclopropyle.

Dans la colonne "CF<sub>3</sub>" est indiquée la position du groupe CF<sub>3</sub>  
dans la formule générale (I). Dans la colonne "R<sub>2</sub>",  $\text{C}_6\text{H}_5$

- 25 désigne un groupe phényle. Dans la colonne "Sel", "-"  
désigne un composé à l'état de base, "HCl" désigne un  
chlorhydrate et "tfa" désigne un trifluoroacétate.

Le tableau 2 illustre les propriétés physiques, points de  
fusion et pouvoirs rotatoires, de quelques composés.

Tableau 1



N°	stéréochimie	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Sel
1	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
2	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	4-CF <sub>3</sub>	HCl
3	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	6-CF <sub>3</sub>	HCl
4	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	5-Cl	HCl
5	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	4-F	-
6	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	5-CF <sub>3</sub>	-
7	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	3-Cl	HCl
8	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	4	2,6-Cl <sub>2</sub>	HCl
9	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	4	2-Cl	HCl
10	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	4	3-Cl	HCl



N°	stéréochimie	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Sel
11	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	4-F	HCl
12	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	H	HCl
13	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-Cl	HCl
14	(1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-Cl	HCl
15	(1R, 2R)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-Cl	HCl
16	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	5-CF <sub>3</sub>	HCl
17	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
18	(1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
19	(1R, 2R)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
20	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	4-Cl	HCl
21	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-F, 3-Cl	-
22	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-F	-
23	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-OCH <sub>3</sub> , 4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl
24	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	3-Cl, 4-NH <sub>2</sub>	HCl
25	(1R, 2R)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	3-Cl, 4-NH <sub>2</sub>	HCl
26	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3	2-Cl	HCl
27	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2, 6-Cl <sub>2</sub>	HCl
28	(1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2, 6-Cl <sub>2</sub>	HCl
29	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl

N°	stéréochimie	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Sel
30	(1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl
31	(1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-Cl	3	2-Cl	HCl
32	(1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3	2-Cl	tfa
33	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
34	(1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3	2-Cl	HCl
35	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	4-Cl	HCl
36	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	NH	H	3	2-Cl	HCl
37	(1S, 2S)	NH	H	3	2-Cl	HCl
38	(1R, 2R)	NH	H	3	2-Cl	HCl
39	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
40	(1S, 2S)	N-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
41	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
42	(1S, 2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
43	(1S, 2S)	N-CH <sub>2</sub> C(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )	H	3	2-Cl	HCl
44	thréo (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
45	(1S, 2S)	N-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
46	(1S, 2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
47	(1S, 2S)	N-CH <sub>2</sub> C≡CH	H	3	2-Cl	HCl
48	(1S, 2S)	N-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3	2-Cl	HCl

N°	stéréochimie	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Sel
49	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> [3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]	H	3	2-Cl	-
50	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-CH <sub>3</sub>	HCl
51	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
52	(1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
53	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
54	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl
55	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl	3	2-Cl	HCl
56	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
57	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
58	(1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl
59	thréo (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
60	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
61	(1S,2S)	NH	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
62	(1S,2S)	NH	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
63	(1S,2S)	NH	H	5	2-Cl	HCl
64	thréo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	2	4-CF <sub>3</sub>	HCl
65	thréo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	H	HCl
66	thréo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	2-F	HCl
67	thréo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	5-CF <sub>3</sub>	HCl

N°	stéréochimie	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Sel
68	thréo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	2	5-CF <sub>3</sub>	HCl
69	thréo (1R,2R;1S,2S)	N <sup>+</sup> (O <sup>-</sup> )CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
70	thréo (1R,2R;1S,2S)	N <sup>+</sup> (O <sup>-</sup> )CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
71	(1S,2S)	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl

Composé N°69 : diastéréoisomère le plus polaire

Composé N°70 : diastéréoisomère le moins polaire

Tableau 2

N°	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
1	>270	-
2	152-154	-
3	>285	-
4	275-276	-
5	51-52	-
6	169	-
7	228-229	-
8	287-288	-
9	84-86	-
10	187-191	-
11	237,5-238,5	-
12	174-176	-
13	229-231	-
14	95-100	+67,7 (c=0,26 ; CH <sub>3</sub> OH)
15	95-100	-66,5 (c=0,275 ; CH <sub>3</sub> OH)
16	200-201,5	-
17	215-216	-
18	230-232	+70,7 (c=0,825 ; CH <sub>3</sub> OH)
19	243-248	-74,26 (c=0,715 ; CH <sub>3</sub> OH)
20	225-227	-
21	150-151	-
22	196-197	-
23	153-154	-
24	270-272	-
25	175-185	+18,4 (c=0,091 ; CH <sub>3</sub> OH)
26	277-279	-
27	297-300	-
28	260-262	+50,53 (c=0,56 ; CH <sub>3</sub> OH)
29	109-111	-

N°	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
30	236-238	+50,23 (c=0,325 ; CH <sub>3</sub> OH)
31	238-240	
32	95-97	
33	230-232	-
34	222-224	+70,9 (c=0,573 ; CH <sub>3</sub> OH)
35	258-259	-
36	234-235	-
37	223-225	+80,7 (c=0,5 ; CH <sub>3</sub> OH)
38	217-219	-74,2 (c=0,51 ; CH <sub>3</sub> OH)
39	158-160	-
40	80-82	+67,3 (c=0,854 ; CH <sub>3</sub> OH)
41	124-126	-
42	210-212	+80,7 (c=0,896 ; CH <sub>3</sub> OH)
43	200-202	+71,7 (c=0,882 ; CH <sub>3</sub> OH)
44	259-260	-
45	256-258	+18,1 (c=1 ; CH <sub>3</sub> OH)
46	200-202	+79,7 (c=0,798 ; CH <sub>3</sub> OH)
47	79-81	-
48	216-218	+66,4 (c=1 ; CH <sub>3</sub> OH)
49	132	
50	256-257	
51	162-164	
52	101-103	+57,9 (c=0,87 ; CH <sub>3</sub> OH)
53	234-236	
54	110-112	
55	199-201	
56	94-96	
57	141-143	+56,3 (c=0,59 ; CH <sub>3</sub> OH)
58	224-226	+74,90 (c=0,66 ; CH <sub>3</sub> OH)
59	138-140	
60	104-106	+78,5 (c=0,57 ; CH <sub>3</sub> OH)

N°	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
61	214-216	+54,8 (c=0,2 ; CH <sub>3</sub> OH)
62	135-137	+86,3 (c=0,5 ; CH <sub>3</sub> OH)
63	194-196	+61,5 (c=0,5 ; CH <sub>3</sub> OH)
64	149-151	
65	199-201	
66	221-223	
67	167-169	
68	255-257	
69	126-128	
70	100-102	
71	121-123	

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5 Etude du transport de la glycine dans les cellules SK-N-MC exprimant le transporteur humain glyt1 natif.

La capture de [ $^{14}$ C]glycine est étudiée dans les cellules SK-N-MC (cellules neuro-épithéliales humaines) exprimant le transporteur humain glyt1 natif par la mesure de la  
10 radioactivité incorporée en présence ou en absence du composé à tester. Les cellules sont cultivées en monocouche pendant 48 h dans des plaques prétraitées à la fibronectine à 0,02%. Le jour de l'expérience, le milieu de culture est éliminé et les cellules sont lavées par un tampon  
15 Krebs-HEPES (acide [4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine-1-éthanesulfonique) à pH 7,4. Après 10 min de préincubation à 37°C en présence soit de tampon (lot témoin), soit de composé à tester à différentes concentrations ou de 10 mM de glycine (détermination de la capture non spécifique),  
20 10  $\mu$ M de [ $^{14}$ C]glycine (activité spécifique 112 mCi/mmol) sont ensuite ajoutés. L'incubation se poursuit pendant 10 min à 37°C, et la réaction est arrêtée par 2 lavages avec un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4. La radioactivité incorporée par les cellules est alors estimée après ajout  
25 de 100  $\mu$ l de scintillant liquide et agitation pendant 1 h. Le comptage est réalisé sur compteur Microbeta Tri-lux™. L'efficacité du composé est déterminée par la  $CI_{50}$ , concentration du composé qui diminue de 50% la capture spécifique de glycine, définie par la différence de  
30 radioactivité incorporée par le lot témoin et le lot qui a reçu la glycine à 10 mM.  
Les composés de l'invention, dans ce test, ont une  $CI_{50}$  de l'ordre de 0,0001 à 10  $\mu$ M.

35 Etude ex vivo de l'activité inhibitrice d'un composé sur la capture de la [ $^{14}$ C]glycine dans l'homogénat cortical de souris.

Des doses croissantes du composé à étudier sont administrées par voie orale (préparation par trituration de



la molécule à tester dans un mortier dans une solution de Tween/Methocel™ à 0,5% dans de l'eau distillée) ou intrapéritonéale (dissolution de la molécule à tester dans du sérum physiologique ou préparation par trituration dans un mortier dans une solution de Tween/methocel à 0,5% dans de l'eau, selon la solubilité de la molécule) sur des souris mâles OF1 Iffa Crédo de 20 à 25 g le jour de l'expérience. Le groupe témoin est traité par le véhicule. Les doses en mg/kg, la voie d'administration et le temps de traitement sont déterminés en fonction de la molécule à étudier. Après euthanasie par décapitation des animaux à un temps donné après l'administration, le cortex de chaque animal est rapidement prélevé sur glace, pesé et conservé à 4°C ou congelé à -80°C (dans les deux cas les échantillons sont conservés 1 jour maximum). Chaque échantillon est homogénéisé dans un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4 à raison de 10 ml/g de tissu. 20 µl de chaque homogénat sont incubés pendant 10 min à température ambiante en présence de 10 mM de L-alanine et de tampon. La capture non spécifique est déterminée par addition de 10 mM de glycine au groupe témoin. La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité retenue est estimée par scintillation solide par comptage sur compteur Microbeta Tri-lux™. Un inhibiteur de la capture de la [<sup>14</sup>C]glycine diminuera la quantité de radioligand incorporée dans chaque homogénat. L'activité du composé est évaluée par sa DE<sub>50</sub>, dose qui inhibe 50% de la capture de la [<sup>14</sup>C]glycine par rapport au groupe témoin. Les composés de l'invention les plus puissants, dans ce test, ont une DE<sub>50</sub> de 0,1 à 5 mg/kg par voie intrapéritonéale ou par voie orale.

Etude du transport de la glycine dans l'homogénat de moelle épinière de souris.

La capture de [<sup>14</sup>C]glycine par le transporteur glyt2 est étudiée dans l'homogénat de moelle épinière de souris par la mesure de radioactivité incorporée en présence ou en absence de composé à étudier. Après euthanasie des animaux (souris mâles OF1 Iffa Crédo

pesant 20 à 25 g le jour de l'expérience), la moelle épinière de chaque animal est rapidement prélevée, pesée et conservée sur glace. Les échantillons sont homogénéisés dans un tampon Krebs-HEPES (acide [4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine-1-éthanesulfonique), pH 7,4, à raison de 25 ml/g de tissu.

50 µl d'homogénat sont pré-incubés pendant 10 min à 25°C en présence de tampon Krebs-HEPES, pH 7,4 et de composé à étudier à différentes concentrations, ou de 10 mM de glycine pour déterminer la capture non spécifique. La [<sup>14</sup>C]glycine (activité spécifique = 112mCi/mmol) est ensuite ajoutée pendant 10 min à 25°C à la concentration finale de 10 µM. La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité est estimée par scintillation solide par comptage sur un compteur Microbeta Tri-lux™. L'efficacité du composé est déterminée par la concentration CI<sub>50</sub> capable de diminuer de 50% la capture spécifique de glycine, définie par la différence de radioactivité incorporée par le lot témoin et le lot qui a reçu la glycine 10 mM. Les composés de l'invention dans ce test, ont une CI<sub>50</sub> de l'ordre de 0,0001 à 10 µM.

Etude ex vivo de l'activité inhibitrice d'un composé sur la capture de la [<sup>14</sup>C]glycine dans l'homogénat spinal de souris.

Des doses croissantes du composé à étudier sont administrées par voie orale (préparation par trituration du composé à tester dans un mortier, dans une solution de Tween/Methocel™ à 0,5% dans de l'eau distillée) ou intrapéritonéale (composé à tester dissous dans du sérum physiologique, ou trituré dans un mortier, dans une solution de Tween/Methocel™ à 0,5% dans de l'eau distillée) à des souris mâles OF1 Iffa Crédo de 20 à 25 g le jour de l'expérience. Le groupe témoin est traité par le véhicule. Les doses en mg/kg, la voie d'administration, le temps de traitement ainsi que le temps d'euthanasie sont déterminés en fonction du composé à étudier. Après euthanasie par décapitation des animaux à un temps

- donné après l'administration, les moelles sont prélevées rapidement, pesées et introduites dans des fioles à scintillation en verre, conservées dans de la glace pilée ou congelées à  $-80^{\circ}\text{C}$  (dans les deux cas les échantillons sont conservés 1 jour maximum). Chaque échantillon est homogénéisé dans un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4, à raison de 25 ml/g de tissu. 50  $\mu\text{l}$  de chaque homogénat sont incubés pendant 10 min à température ambiante en présence de tampon.
- 10 La capture non spécifique est déterminée par addition de 10 mM de glycine au groupe témoin. La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité est estimée par scintillation solide par comptage sur un compteur Microbeta Tri-lux<sup>TM</sup>.
- 15 Un inhibiteur de la capture de la [ $^{14}\text{C}$ ]glycine diminuera la quantité de radioligand incorporée dans chaque homogénat. L'activité du composé est évaluée par sa  $\text{DE}_{50}$ , dose efficace qui inhibe 50% de la capture de la [ $^{14}\text{C}$ ]glycine par rapport au groupe témoin.
- 20 Les meilleurs composés de l'invention ont, dans ce test, une  $\text{DE}_{50}$  de 1 à 20 mg/kg, par voie intrapéritonéale ou par voie orale.

Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention de configuration (1S,2S) et leurs racémates thréo de configuration (1R,2R ; 1S,2S) dans la formule générale (I) desquels  $\text{R}_2$  représente un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes trifluorométhyle montrent qu'ils sont des inhibiteurs du transporteur de la glycine glyt1 présents dans le cerveau, et cela *in vitro* et *ex vivo*.

Ces résultats suggèrent que les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement des troubles comportementaux associés à la démence, des psychoses, en particulier de la schizophrénie (forme déficitaire et forme productive) et des symptômes extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques, pour le traitement des diverses formes d'anxiété, des attaques de panique, des phobies, des troubles obsessionnels

compulsifs, pour le traitement des différentes formes de  
dépression, y compris la dépression psychotique, pour le  
traitement des troubles dus à l'abus ou au sevrage  
d'alcool, des troubles du comportement sexuel, des troubles  
5 de la prise de nourriture, et pour le traitement de la  
migraine.

Les résultats des essais effectués sur les composés de  
l'invention de configuration (1R,2R) et leurs racémates de  
10 configuration (1R,2R;1S,2S) dans la formule générale (I)  
desquels  $R_2$  représente à la fois un atome d'halogène et un  
groupe amino  $NR_3R_4$  montrent qu'ils sont des inhibiteurs du  
transporteur des la glycine glyt2, présent majoritairement  
dans la moelle épinière, et cela *in vitro* et *ex vivo*.

15 Ces résultats suggèrent que les composés de l'invention  
peuvent être utilisés pour le traitement des contractures  
musculaires douloureuses en rhumatologie et en pathologie  
rachidienne aiguë, pour le traitement des contractures  
20 spastiques d'origine médullaire ou cérébrale, pour le  
traitement symptomatique des douleurs aiguës et subaiguës  
d'intensité légère à modérée, pour le traitement des  
douleurs intenses et/ou chroniques, des douleurs neurogènes  
et algies rebelles, pour le traitement de la maladie de  
25 Parkinson et des symptômes parkinsoniens d'origine  
neurodégénérative ou induits par des neuroleptiques, pour  
le traitement des épilepsies généralisées primaires et  
secondaires, partielles à symptomatologie simple ou  
complexe, des formes mixtes et autres syndromes  
30 épileptiques en complément d'un autre traitement  
antiépileptique, ou en monothérapie, pour le traitement des  
apnées du sommeil, et pour la neuroprotection.

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet  
35 des compositions pharmaceutiques contenant une dose  
efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état  
de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement  
acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des  
excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres.

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehenate de glycerol, le stéaryl fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

- 5 Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

- 10 Une composition sous forme de sirop ou d'elixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

- 15 Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

- 20 Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

- 25 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement  
30 compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

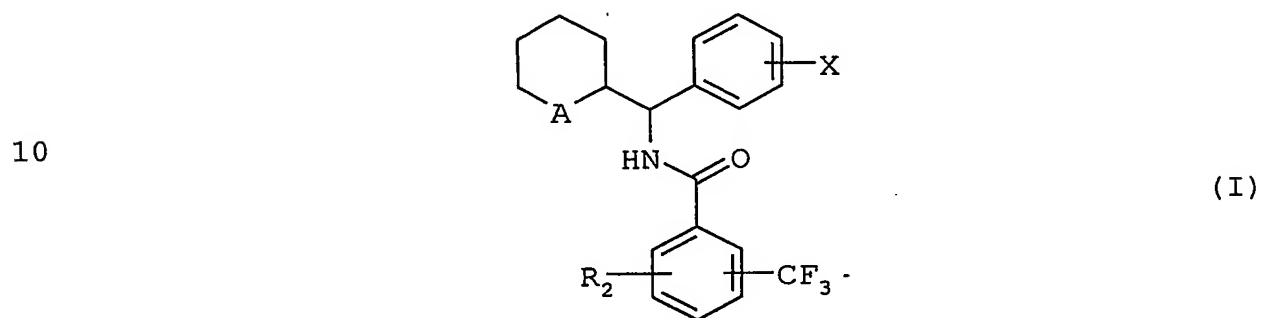
- Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports  
35 ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

Les compositions topiques selon l'invention comprennent un

- milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de
- 5 microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.
- 10 Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

## Revendications

1. Composé, sous forme d'isomère optique pur (1R,2R) ou  
(1S,2S) ou sous forme de diastéréoisomère thréo, répondant  
5 à la formule générale (I)



- 15 dans laquelle A représente  
soit un groupe de formule générale N-R<sub>1</sub> dans laquelle R<sub>1</sub>  
représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe  
(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué  
20 par un ou plusieurs atomes de fluor, soit un groupe  
(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, soit un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle, soit un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle  
éventuellement substitué par un ou deux groupes hydroxy  
ou méthoxy, soit un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcényle, soit un groupe  
25 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcynyle,  
soit un groupe de formule générale N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)R<sub>1</sub> dans laquelle R<sub>1</sub>  
est tel que défini ci-dessus,  
soit encore un groupe de formule générale N<sup>+</sup>(R')R<sub>1</sub> dans  
laquelle R' représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle linéaire ou  
30 ramifié et R<sub>1</sub> est tel que défini ci-dessus,  
X représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs  
substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les  
groupes trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle linéaire ou ramifié  
et (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy,  
35 R<sub>2</sub> représente soit un atome d'hydrogène, soit un ou  
plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes  
et les groupes trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyles,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, amino de formule générale NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> dans laquelle  
R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de



- l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un atome ou un groupe  
5 tels que définis pour le symbole X ci-dessus, à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de configuration (1S,2S) et en ce que R<sub>2</sub>  
10 représente un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes trifluorométhyle.
3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de configuration (1R,2R) et en ce que R<sub>2</sub>  
15 représente un atome d'halogène et un groupe amino de formule générale NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> tel que défini dans la revendication 1.
4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un  
20 composé selon l'une des revendications 1 à 3.
5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 à 3, associé à un excipient.

International Application No.  
PCT/FR 03/01232

IPC 7 C07D211/26 A61K31/445 A61P25/00

#### B. FIELDS SEARCHED

IPC 7 C07D A61K A61P

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 499 995 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO) 26 August 1992 (1992-08-26) cited in the application examples 7,12 claims	1-5
X	US 5 254 569 A (CHEESEMAN ROBERT S ET AL) 19 October 1993 (1993-10-19) cited in the application examples	1-5
A	WO 99 45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD ;JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO) 10 September 1999 (1999-09-10) claims	1,4,5

**Y** Patent family members are listed in annex.

"&" document member of the same patent family

Diederens, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte      nal Application No  
PCT/FR 03/01232

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 01 81308 A (MADDAFORD SHAWN P ;SLASSI ABDELMALIK (CA); TSE HOI LUN ALLAN (CA);) 1 November 2001 (2001-11-01) claims</p> <p>-----</p>	1,4,5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel      nal Application No

PCT/FR 03/01232

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0499995	A	26-08-1992	JP 3026845 B2	27-03-2000
			JP 4266873 A	22-09-1992
			CA 2060965 A1	21-08-1992
			DE 69216260 D1	13-02-1997
			DE 69216260 T2	24-04-1997
			EP 0499995 A2	26-08-1992
			KR 196985 B1	15-06-1999
			US 5246945 A	21-09-1993
US 5254569	A	19-10-1993	AU 1199692 A	17-08-1992
			EP 0572449 A1	08-12-1993
			JP 6504287 T	19-05-1994
			WO 9212128 A1	23-07-1992
WO 9945011	A	10-09-1999	AU 3254499 A	20-09-1999
			BG 104686 A	30-04-2001
			BR 9907953 A	24-10-2000
			CA 2322136 A1	10-09-1999
			CN 1291984 T	18-04-2001
			EE 200000483 A	15-02-2002
			WO 9945011 A1	10-09-1999
			EP 1058684 A1	13-12-2000
			HR 20000524 A1	28-02-2001
			HU 0101281 A2	28-09-2001
			JP 2002505332 T	19-02-2002
			NO 20004432 A	02-11-2000
			PL 342818 A1	02-07-2001
			SK 13092000 A3	12-03-2001
			TR 200002570 T2	21-12-2000
WO 0181308	A	01-11-2001	AU 5454601 A	07-11-2001
			WO 0181308 A2	01-11-2001
			CA 2406652 A1	01-11-2001
			EP 1296950 A2	02-04-2003

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: Internationale No  
PCT/FR 03/01232

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07D211/26 A61K31/445 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 499 995 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO) 26 août 1992 (1992-08-26) cité dans la demande exemples 7,12 revendications	1-5
X	US 5 254 569 A (CHEESEMAN ROBERT S ET AL) 19 octobre 1993 (1993-10-19) cité dans la demande exemples	1-5
A	WO 99 45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD ; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO) 10 septembre 1999 (1999-09-10) revendications	1,4,5
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 septembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/10/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Diederer, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No  
PCT/FR 03/01232

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 01 81308 A (MADDAFORD SHAWN P ;SLASSI ABDELMALIK (CA); TSE HOI LUN ALLAN (CA);) 1 novembre 2001 (2001-11-01) revendications -----</p>	1,4,5

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der internationale No

PCT/FR 03/01232

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 0499995	A	26-08-1992	JP	3026845 B2	27-03-2000
			JP	4266873 A	22-09-1992
			CA	2060965 A1	21-08-1992
			DE	69216260 D1	13-02-1997
			DE	69216260 T2	24-04-1997
			EP	0499995 A2	26-08-1992
			KR	196985 B1	15-06-1999
			US	5246945 A	21-09-1993
US 5254569	A	19-10-1993	AU	1199692 A	17-08-1992
			EP	0572449 A1	08-12-1993
			JP	6504287 T	19-05-1994
			WO	9212128 A1	23-07-1992
WO 9945011	A	10-09-1999	AU	3254499 A	20-09-1999
			BG	104686 A	30-04-2001
			BR	9907953 A	24-10-2000
			CA	2322136 A1	10-09-1999
			CN	1291984 T	18-04-2001
			EE	200000483 A	15-02-2002
			WO	9945011 A1	10-09-1999
			EP	1058684 A1	13-12-2000
			HR	20000524 A1	28-02-2001
			HU	0101281 A2	28-09-2001
			JP	2002505332 T	19-02-2002
			NO	20004432 A	02-11-2000
			PL	342818 A1	02-07-2001
			SK	13092000 A3	12-03-2001
			TR	200002570 T2	21-12-2000
WO 0181308	A	01-11-2001	AU	5454601 A	07-11-2001
			WO	0181308 A2	01-11-2001
			CA	2406652 A1	01-11-2001
			EP	1296950 A2	02-04-2003